

Применение препарата цилостазола в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом на фоне сахарного диабета

С.Е. Каторкин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, katorkinse@mail.ru

Е.П. Кривошеков¹, <https://orcid.org/0000-0003-4530-7527>, walker02@mail.ru

Е.Б. Ельшин², <https://orcid.org/0000-0002-0717-9686>, ebels@mail.ru

М.Ю. Кушнарчук¹, <https://orcid.org/0000-0001-8764-2054>, m.kushnarchuk@outlook.com

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская городская клиническая больница №8; 443035, Россия, Самара, ул. Мирная, д. 169

Резюме

Введение. Симптоматическое заболевание периферических артерий (перемежающаяся хромота) является основной причиной инвалидности и потери подвижности пациентов и, таким образом, оказывает значительное негативное влияние на качество их жизни. Консервативное лечение этих пациентов должно быть нацелено на улучшение локального кровотока, тканевого метаболизма и реологии крови. Цилостазол является единственным препаратом, имеющим рекомендацию класса I (уровень доказательности A) для лечения перемежающейся хромоты.

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность применения цилостазола у пациентов с сочетанием облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и сахарного диабета.

Материалы и методы. В 2021–2022 гг. было пролечено 102 пациента. Мужчин – 78, женщин – 24, средний возраст составил $62 \pm 2,8$ года. Всем пациентам было назначено базисное лечение атеросклероза артерий на фоне сахарного диабета. В первой группе ($n = 52$) дополнительно назначали цилостазол по 100 мг 2 раза в сутки. Во второй группе ($n = 50$) дополнительно назначали пентоксифиллин по 600 мг 2 раза в сутки. Оценивали выраженность болевого синдрома, дистанцию безболевого ходьбы, максимально проходимую дистанцию, изменение лодыжечно-плечевого индекса и парциального давления кислорода в капиллярной крови тканей стоп, наличие отрицательных исходов через 1, 3, 6 мес. лечения.

Результаты и обсуждения. В 1-й группе пациентов отмечено более выраженное уменьшение болевого синдрома по сравнению со 2-й группой, причем как у пациентов со степенью IIA, так и у больных со степенью IIБ ишемии нижних конечностей по Фонтейну. Увеличение дистанции безболевого ходьбы и максимально проходимой дистанции в 1-й группе являлось более значительным по сравнению со 2-й группой начиная уже с 3-го мес. лечения. Лодыжечно-плечевой индекс практически не менялся как в 1-й группе, так и во 2-й. Отрицательных исходов лечения спустя 6 мес. в 1-й группе было 1,9%, а во 2-й группе – 8%.

Выводы. При невозможности реваскуляризации конечности у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий на фоне сахарного диабета включение в схему лечения цилостазола показывает лучшие итоговые результаты, чем назначение пентоксифиллина.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, сахарный диабет, перемежающаяся хромота, консервативное лечение, цилостазол, пентоксифиллин

Для цитирования: Каторкин С.Е., Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю. Применение препарата цилостазола в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом на фоне сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2022;16(14):24–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-24-31>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of cilostazol in the treatment of patients with obliterating atherosclerosis on the background of diabetes mellitus

Sergey E. Katorkin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, katorkinse@mail.ru

Evgeny P. Krivoshchekov¹, <https://orcid.org/0000-0003-4530-7527>, walker02@mail.ru

Evgeny B. Elshin², <https://orcid.org/0000-0002-0717-9686>, ebels@mail.ru

Mikhail Yu. Kushnarchuk¹, <https://orcid.org/0000-0001-8764-2054>, m.kushnarchuk@outlook.com

¹ Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara City Clinical Hospital No. 8; 169, Mirnaya St., Samara, 443035, Russia

Abstract

Introduction. Symptomatic peripheral arterial disease (intermittent claudication) is the main cause of disability and loss of mobility in patients and thus has a significant negative impact on their quality of life. Conservative treatment of these patients should be aimed at improving local blood flow, tissue metabolism and blood rheology. Cilostazol is the only drug with a Class I (Evidence A) recommendation for the treatment of intermittent claudication.

Objective. To evaluate the clinical efficacy and safety of the use of cilostazol in patients with a combination of obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities and diabetes mellitus.

Materials and methods. In 2021–2022, 102 patients were treated. Men – 78, women – 24, the average age was 62 ± 2.8 years. All patients were prescribed basic treatment of atherosclerosis of the arteries against the background of diabetes mellitus. In the first group ($n = 52$), cilostazol was additionally prescribed 100 mg 2 times a day. In the second group ($n = 50$), pentoxifylline was additionally prescribed 600 mg 2 times a day. The severity of the pain syndrome, the pain-free walking distance, the maximum walkable distance, the change in the ankle-shoulder index and partial oxygen pressure in the capillary blood of the foot tissues, the presence of negative outcomes were assessed after 1, 3, 6 months of treatment.

Results and discussions. In group 1 patients, a more pronounced decrease in pain syndrome was noted compared to group 2, both in patients with IIA degree and in patients with IIB degree of lower limb ischemia according to Fontaine. The increase in pain-free walking distance and the maximum walking distance in group 1 were more significant than in group 2, starting from the 3rd month of treatment. The ankle-brachial index practically did not change, both in group 1 and in group 2. Negative outcomes of treatment after 6 months in the 1st group – 1.9%, and in the 2nd group – 8%.

Conclusions. If it is impossible to revascularize the limb in patients with obliterating atherosclerosis of the arteries on the background of diabetes mellitus, the inclusion of cilostazol in the treatment regimen shows better final results than the appointment of pentoxifylline. The use of cilostazol significantly improved the quality of life and functional ability of the lower extremities in patients with intermittent claudication.

Keywords: obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, diabetes mellitus, intermittent claudication, conservative treatment, cilostazol, pentoxifylline

For citation: Katorkin S.E., Krivochokov E.P., Elshin E.B., Kushnarchuk M.Yu. The use of cilostazol in the treatment of patients with obliterating atherosclerosis on the background of diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-24-31>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевание периферических артерий, которое обычно определяют как атеросклеротическую окклюзию артериального сосудистого русла нижних конечностей, является основным проявлением системного атеросклероза. В последние годы все чаще признается его клиническая значимость, поскольку распространенность заболевания в среднем по популяции высока и постоянно увеличивается (от 3 до 20% с более высокими значениями среди населения старше 70 лет). Им страдают более 200 млн человек во всем мире [1]. Эпидемиологические данные показали, что не только симптомные, но и доклинические, бессимптомные стадии заболевания периферических артерий характеризуются повышенным риском сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других основных сердечно-сосудистых факторов риска [2]. Перемежающая хромота – один из основных и ярких симптомов данной патологии. Однако от 10 до 50% лиц, имеющих данные проявления, никогда не обращались за медицинской помощью по этому поводу [3]. Перемежающаяся хромота является основной причиной инвалидности и потери подвижности у пожилых людей и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациента [4]. Мужчины болеют атеросклерозом чаще женщин (5/3), поэтому и перемежающаяся хромота у них встречается чаще, чем у женщин, в соотношении 2/1 [5]. Помимо пола и возраста, имеются и другие

факторы риска: курение (увеличивает риск развития атеросклероза в 3–10 раз), гиперхолестеринемия (повышается риск на 5–10%), гипертония (возрастает риск в 2,5–4 раза), повышенный уровень гомоцистеина (увеличивается риск в 2–3 раза), повышенный уровень СРБ, гиперкоагуляция, хроническая почечная недостаточность [6].

Наличие сахарного диабета у пациентов с заболеванием периферических артерий значительно отягощает течение болезни и создает дополнительную проблему в комплексном лечении [7, 8]. Сахарный диабет повышает риск развития заболеваний артерий нижних конечностей в 2–4 раза, а риск развития перемежающейся хромоты увеличивается в 3,5 раза у лиц мужского пола и в 8,6 раза у женщин [9, 10].

Задача практического врача – улучшить качество жизни этих пациентов путем уменьшения симптоматики перемежающейся хромоты, увеличения дистанции безболевой ходьбы и максимально проходимой дистанции, а также не допустить ухудшения течения этой патологии [11]. Способность ходить можно улучшить с помощью хирургических процедур или процедур эндоваскулярной реваскуляризации. Но, к сожалению, не всем пациентам с заболеванием периферических артерий показаны такие вмешательства. Способность к ходьбе может быть улучшена с помощью тренировок, проводимых под наблюдением. Но использование этого терапевтического метода не нашло достаточной распространенности из-за ограниченной доступности [12].

В связи с этим пациентам с заболеванием периферических артерий требуется медикаментозное лечение для улучшения функции нижних конечностей. Наиболее документированными препаратами, применение которых увеличивает пройденное расстояние у пациентов с перемежающейся хромотой, являются цилостазол, пентоксифиллин, нафтидрофурил, сулодексид [13]. При этом цилостазол является единственным препаратом, который имеет рекомендацию класса I (уровень доказательности A) для лечения перемежающейся хромоты в соответствии с рекомендациями АСС/АНА [14]. Цилостазол (Плетакс) является ингибитором фосфодиэстеразы III с сосудорасширяющим и антиагрегантным действием. По заключению Кокрановского обзора эффективность и безопасность лечения цилостазолом при перемежающейся хромоте были доказаны во многих исследованиях (на основе данных 3 718 рандомизированных участников 15 РКИ, посвященных дистанции ходьбы) [15].

Цилостазол доказал свою эффективность и безопасность в многоцентровом неинтервенционном исследовании с участием 1 405 пациентов с перемежающейся хромотой [16]. Однако эффективность лечения с учетом способности ходить и качества жизни, оцениваемых с помощью опросников, не проверялась. Поэтому в 2018 г. было проведено исследование SHERIFF, направленное на оценку влияния трехмесячного периода лечения цилостазолом на связанное со здоровьем качество жизни и способность ходить у пациентов с заболеванием периферических артерий стадии II по Фонтейну. Исследование SHERIFF было многоцентровым неинтервенционным, проведено в 100 амбулаторных клиниках (внутренняя медицина, ангиология, диабетология, сосудистая хирургия) в Венгрии [17]. В период с апреля по июнь 2018 г. в исследование были включены 812 амбулаторных пациентов мужского и женского пола старше 18 лет с перемежающейся хромотой. Изменения образа жизни (включая регулярные физические упражнения) было недостаточно для улучшения состояния при перемежающейся хромоте; медикаментозная терапия или модификация являлись подходящими. Исследование показало, что лечение цилостазолом приводит к значительному улучшению физической работоспособности, способности ходить и качества жизни, связанного со здоровьем.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность применения цилостазола у пациентов с сочетанием облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и сахарного диабета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 гг. выполнено проспективное исследование в процессе лечения 102 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008 г.),

Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством РФ. Среди них было 78 (76,5%) мужчин и 24 (23,5%) женщины. Возрастная категория – $62 \pm 2,8$ года (средний возраст). Все они были предварительно направлены амбулаторным звеном к ангиохирургу по поводу перемежающейся хромоты. Фоновый сахарный диабет 2-го типа был у каждого из них в течение 8 ± 5 лет, и каждый получал по этому поводу инсулин или сахароснижающие препараты 7 ± 5 лет.

Всем пациентам было проведено пальцевое исследование сосудов нижних конечностей, общеклиническое обследование, определение уровня глюкозы крови, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей. Некоторым пациентам была дополнительно выполнена ангиография или мультиспиральная компьютерная томография артерий для выявления характера и уровня распространения поражения артерий нижних конечностей (вопрос о возможности и необходимости хирургического восстановления артериального русла как признак исключения из данного исследования).

По степени хронической ишемии нижних конечностей (по Фонтейну) пациенты распределились следующим образом: со стадией IIA – 20 (19,6%) пациентов, со стадией IIB – 82 (80,4%) человека. По уровню поражения артерий нижних конечностей пациенты распределились следующим образом: дистальная окклюзия на уровне берцовых артерий – 72 (70,6%), протяженная окклюзия в бедренно-подколенном сегменте – 24 (23,5%), «многоэтажная» окклюзия (бедренный, подколенный и берцовый сегменты) – 6 (5,9%). У всех пациентов, вошедших в исследование, по разным причинам невозможно было выполнить оперативное лечение нарушенного артериального русла, или же сами больные отказались от оперативного вмешательства [18, 19].

По вариантам консервативного лечения все пациенты методом случайной выборки были распределены на две группы. В 1-ю группу (основная группа) включены 52 пациента, которым проводили лечение цилостазолом (Плетакс) перорально по 100 мг 2 раза в день в течение 6 мес. Дополнительно назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) по 100 мг в день, клопидогрел по 75 мг в день, розувастатин, сахароснижающую терапию, витамины группы В (нейромультивит 10 сут. внутримышечно по 2 мл в день, затем по 1 таблетке 3 раза в день курсом 30 сут.).

Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 50 человек, которым лечение осуществляли пентоксифиллином перорально по 600 мг 2 раза в день в течение 6 мес. Дополнительно также назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) по 100 мг в день, клопидогрел по 75 мг в день, розувастатин, сахароснижающую терапию, витамины группы В (нейромультивит 10 сут. внутримышечно по 2 мл в день, затем по 1 таблетке 3 раза в день курсом 30 сут.). Статистических различий между группами по возрасту ($t = 0,2$; $p = 0,828$), полу ($\chi^2 = 0,007$; $p = 0,985$), анамнезу заболевания ($t = 0,16$; $p = 0,892$) не зафиксировали.

Исследование включало: 1) сбор медицинского анамнеза; 2) осмотр пациента сосудистым хирургом; 3) скрининг, рандомизацию; 4) измерение роста, массы тела,

маллеолярного объема; 5) определение лодыжечно-плечевого индекса; 6) ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей в соответствии с принятыми стандартами; 7) клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи; 8) оценку клинических симптомов с использованием линейной аналоговой шкалы; 9) динамическое определение дистанции безболевой ходьбы (ДББХ) и максимально проходимой дистанции (МПД); 10) определение парциального давления кислорода в капиллярной крови тканей стоп на газовом анализаторе Easy Blood Gas; 11) первичный исход заболевания – оценка болевого синдрома и дистанции безболевой ходьбы; 12) вторичные исходы исследования – динамические изменения клинических симптомов при контрольных осмотрах через 1, 3 и 6 мес. от начала лечения.

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим параметрам: при возникновении у пациентов перемежающей хромоты болевой синдром анализировался по баллам (визуально-аналоговая шкала). В качестве показателей, характеризующих качество жизни пациентов, оценивались дистанция безболевой ходьбы (ДББХ) и максимально проходимая дистанция (МПД). Из инструментальных методов исследования в обеих группах применяли определение показателей лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и парциального давления кислорода (PO_2) капиллярной крови в тканях стоп. Основным критерием эффективности была оценка динамики болевого синдрома и дистанции безболевой ходьбы.

Методы статистического анализа

Представленные данные показаны в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Для анализа изначальной схожести групп и для выявления статистической разницы в динамике изменения показателей вычислялся t-критерий Стьюдента. Уровень значимости принимался $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе лечения были изучены результаты у 102 (100%) больных. Случаев непереносимости цилостазола в исследовании не было. Во время наблюдения серьезных нежелательных явлений, повлекших отмену цилостазола, не выявлено.

При анализе болевого синдрома у пациентов с перемежающей хромоты по баллам (визуально-аналоговая шкала) изначальные результаты по группам статистически значимо не отличались. Однако они отличались внутри каждой группы у пациентов с разными стадиями ишемии. В 1-й группе в результате проводимого лечения отмечено более выраженное, статистически значимое уменьшение болевого синдрома по сравнению со 2-й группой (*табл. 1*).

Показатели дистанции безболевой ходьбы (метры), оценивавшиеся объективно при выполнении тредмил-теста, проводимого на дорожке, которая двигалась горизонтально со скоростью 2,4 км/ч, представлены в *табл. 2*.

● **Таблица 1.** Динамика болевого синдрома в группах сравнения (баллы)

● **Table 1.** Dynamics of pain syndrome in groups (points)

Группа (n)	Исходно	p	1 мес.	p	3 мес.	p	6 мес.	p
Пациенты со стадией IIA ЗПА								
1 (n = 10)	6,4 ± 0,2	0,78	6,2 ± 0,2	1,0	4,3 ± 0,3	0,007	2,2 ± 0,2	0,00002
2 (n = 10)	6,3 ± 0,3		6,2 ± 0,1		5,6 ± 0,3		4,8 ± 0,4	
Пациенты со стадией IIB ЗПА								
1 (n = 42)	7,4 ± 0,3	0,35	7,0 ± 0,3	0,64	4,7 ± 0,3	0,003	2,7 ± 0,3	0,00003
2 (n = 40)	7,5 ± 0,2		7,2 ± 0,3		5,8 ± 0,2		4,9 ± 0,4	

● **Таблица 2.** Динамика дистанции безболевой ходьбы в группах сравнения (метры)

● **Table 2.** Dynamics of pain-free walking distance in groups (meters)

Группа (n)	Исходно	p	1 мес.	p	3 мес.	p	6 мес.	p
Пациенты со стадией IIA ЗПА								
1 (n = 10)	150 ± 18	0,83	164 ± 17	0,39	198 ± 20	0,19	320 ± 19	0,00001
2 (n = 10)	145 ± 15		144 ± 15		158 ± 14		170 ± 15	
Пациенты со стадией IIB ЗПА								
1 (n = 42)	72 ± 5	0,75	97 ± 10	0,09	147 ± 16	0,0006	194 ± 17	0,000006
2 (n = 40)	75 ± 8		76 ± 7		88 ± 4		98 ± 10	

● **Таблица 3.** Динамика максимально проходимой дистанции в группах сравнения (метры)

● **Table 3.** Dynamics of the maximum distance traveled in groups (meters)

Группа (n)	Исходно	p	1 мес.	p	3 мес.	p	6 мес.	p
Пациенты со стадией IIA ЗПА								
1 (n = 10)	460 ± 17	0,83	524 ± 18	0,023	698 ± 20	0,00	986 ± 18	0,00
2 (n = 10)	455 ± 15		465 ± 16		483 ± 13		503 ± 15	
Пациенты со стадией IIB ЗПА								
1 (n = 42)	166 ± 11	0,96	202 ± 12	0,11	308 ± 15	0,00	475 ± 16	0,00
2 (n = 40)	165 ± 15		168 ± 17		184 ± 14		208 ± 12	

● **Таблица 4.** Динамика лодыжечно-плечевого индекса в группах сравнения (абс.)

● **Table 4.** Dynamics of the ankle-shoulder index in groups (abs)

Группа (n)	Исходно	p	1 мес.	p	3 мес.	p	6 мес.	p
Пациенты со стадией IIA ЗПА								
1 (n = 10)	0,5 ± 0,16	1,0	0,5 ± 0,14	1,0	0,5 ± 0,16	1,0	0,5 ± 0,13	1,0
2 (n = 10)	0,5 ± 0,15		0,5 ± 0,13		0,5 ± 0,17		0,5 ± 0,18	
Пациенты со стадией IIB ЗПА								
1 (n = 42)	0,4 ± 0,09	1,0	0,4 ± 0,08	1,0	0,4 ± 0,07	1,0	0,4 ± 0,08	1,0
2 (n = 40)	0,4 ± 0,08		0,4 ± 0,09		0,4 ± 0,09		0,4 ± 0,07	

Выявлено статистически значимое увеличение дистанции безболевого ходьбы у пациентов 1-й группы, наиболее выраженное через 6 мес., по сравнению с исходными показателями, а также по сравнению с пациентами 2-й группы.

Динамика максимально проходимой дистанции у пациентов с разной степенью ишемии в группах сравнения представлена в *табл. 3*.

Полученные результаты свидетельствуют о достижении статистически значимого увеличения максимально проходимой дистанции у пациентов 1-й группы, наиболее выраженное через 6 мес. проводимой терапии, по сравнению как с исходными показателями, так и с группой сравнения.

Динамика лодыжечно-плечевого индекса у пациентов обеих групп представлена в *табл. 4*.

Не выявлено статистически значимого изменения ЛПИ в обеих группах в течение всего периода осуществляемого лечения.

Для анализа кислородонасыщения конечностей в результате проводимого лечения определяли парциальное давление кислорода (O_2) в капиллярной крови тканей стоп на газовом анализаторе Easy Blood Gas. Динамика этих показателей в 1-й и 2-й группах у пациентов со стадией IIA ЗПА представлена на *рис. 1*.

У больных со стадией IIA ЗПА изначально уровень парциального давления O_2 в тканях стоп в 1-й группе пациентов составил $62,3 \pm 3,0$ мм рт. ст. Через месяц проводимого лечения статистически значимых изменений не зафиксировали – $62,9 \pm 2$ мм рт. ст. Статистически значимые изме-

нения уровня парциального давления O_2 выявлены через 3 и 6 мес.: $78,2 \pm 3,0$ и $82,6 \pm 3,0$ мм рт. ст. Таким образом, увеличение уровня PO_2 в 1-й группе исследуемых составило 32,5% от изначального. Во 2-й группе исследуемых пациентов увеличение уровня PO_2 через 6 мес. составило только 10%.

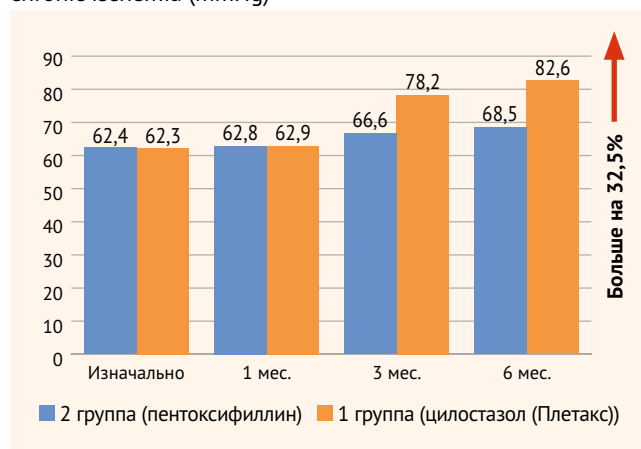
Динамика этих показателей у пациентов со стадией IIB ЗПА в 1-й и 2-й группах показана на *рис. 2*.

У больных со стадией IIB ЗПА изначально уровень парциального давления O_2 в тканях стоп в 1-й группе пациентов составил $54,6 \pm 3,0$ мм рт. ст. Через месяц проводимого лечения анализируемый показатель статистически значимо не изменялся – $54,8 \pm 2$ мм рт. ст. Но через 3 и 6 мес. он достигал, соответственно, $60,4 \pm 3,0$ и $66,5 \pm 3,0$ мм рт. ст. Таким образом, увеличение уровня PO_2 в 1-й группе исследуемых составило 21,8% от изначального. Во 2-й группе пациентов через 3 и 6 мес. показатель парциального давления O_2 увеличивался менее значимо, соответственно, $58,2 \pm 3,0$ и $59,9 \pm 3,0$ мм рт. ст. Таким образом, увеличение уровня PO_2 во 2-й группе исследуемых пациентов составило только 10%.

Кроме этого, был осуществлен анализ отрицательных результатов лечения по методу Каплана – Мейера. В качестве отрицательного исхода брались случаи ухудшения заболевания (переход в худшую стадию ЗПА) или отсутствие признаков улучшения по совокупности болевого синдрома, ДББХ и МПД, PO_2 . В группе пациентов со стадией IIA ЗПА, получающих цилостазол (Плетакс), не зафиксировано отрицательных исходов, у исследуемых со стадией IIB ЗПА – 1 (2,4%) случай. В группе пациентов, получающих пентоксифиллин, соответственно, 1 (10%) и 3 (7,3%) случая.

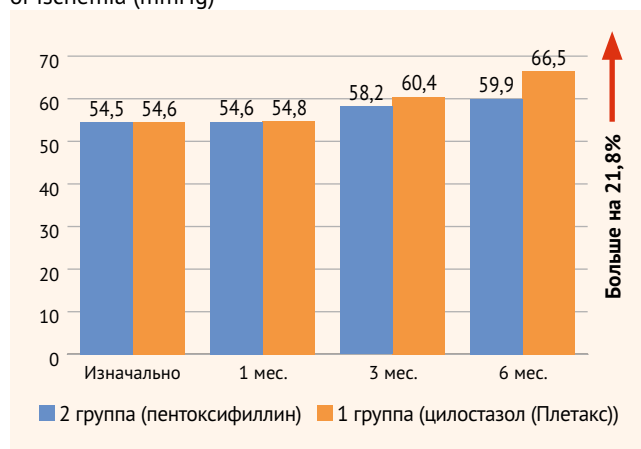
● **Рисунок 1.** Динамика парциального давления кислорода капиллярной крови стоп в обеих группах пациентов со стадией IIA хронической ишемии (мм рт. ст.)

● **Figure 1.** Dynamics of partial oxygen pressure of capillary blood of the feet in both groups of patients with grade III chronic ischemia (mmHg)



● **Рисунок 2.** Динамика парциального давления кислорода капиллярной крови стоп в обеих группах пациентов со стадией IIB ишемии (мм рт. ст.)

● **Figure 2.** Dynamics of partial pressure of oxygen in capillary blood of the feet in both groups of patients with IIB degree of ischemia (mmHg)



ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез болевого синдрома во время физической нагрузки у пациентов с окклюзионным поражением периферических артерий изучен достаточно хорошо. Стенотические изменения артерий приводят к снижению кровотока дистальнее стеноза и к уменьшению перфузионного давления. Это ведет к снижению запаса кислорода, энергии и субстратов в клетках, обеспечивается только минимальный уровень потребления АТФ, т. е. при работе мышечных клеток в них создается явный дефицит ресинтеза АТФ [20]. А при сопутствующем сахарном диабете метаболические нарушения еще более выражены. Реваскуляризация конечности у таких пациентов является наилучшим методом купирования ишемии конечности. В случае невозможности ее выполнения по тем или иным причинам необходимо проводить современную патогенетическую консервативную терапию, нацеленную на улучшение локального кровотока, тканевого метаболизма и реологии крови [21]. Двойная антиагрегантная терапия уже стала золотым стандартом в лечении атеросклероза и его осложнений [22].

Цилостазол отвечает заявленным требованиям, поскольку он улучшает метаболический обмен тканей, снижает потребность в кислороде, оказывает комбинированный положительный эффект: вазодилатирующий (расслабление гладкомышечной мускулатуры сосудов), антиагрегантный (ингибирование агрегации и активации тромбоцитов, не увеличивая время кровотечения; снижение молекул адгезии, а также тромбоцитарных микрочастиц у больных с сахарным диабетом), антипролиферативный (благоприятное влияние на неоинтиму артерий, предотвращает дальнейшую прогрессию атеросклероза при сахарном диабете), улучшает липидный спектр (уменьшение триглицеридов и повышение липопротеидов высокой плотности) [3]. Эти эффекты цилостазола оказались весьма полезными в период пандемии COVID-19 [23]. Плетакс – первый препарат цилостазола, зарегистрированный в России. Он достоверно увеличивает дистанцию безбо-

левой ходьбы и максимальную проходимую дистанцию. Применяется длительно (не менее 3 мес.) по 100 мг 2 раза в сутки, улучшая качество жизни пациентов.

Пентоксифиллин тоже является ингибитором фосфодиэстеразы 3-го типа и также рекомендован в качестве лекарственных средств для лечения облитерирующих заболеваний артерий. Именно поэтому в данной работе и сравнивались эти варианты лечения пациентов при сочетании облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с сахарным диабетом [24].

Анализ наших результатов показал, что клиническая эффективность в отношении выраженности болевого синдрома, ДББХ, МПД у пациентов, в лечении которых применялся Плетакс, была статистически значимо выше. В результате проводимого лечения у пациентов со стадией IIA ЗПА произошло снижение болевого синдрома и увеличение ДББХ и МПД в 2,5–2,8 раза, а у пациентов со стадией IIB ЗПА – в 2,0–2,2 раза.

Это связано, по-видимому, с повышением оксигенации тканей конечностей, т. к. парциальное давление O_2 , по нашим данным, у пациентов 1-й группы со стадией IIA ЗПА повысилось на 32,5% и на 21,8% – со стадией IIB ЗПА.

В целом в группе получающих цилостазол зафиксированы лучшие результаты, чем в группе пациентов, получающих пентоксифиллин, включая и наличие/отсутствие отрицательных исходов лечения. Таким образом, наше исследование выявило положительный и безопасный эффект применения цилостазола у пациентов с перемежающей хромотой и сахарным диабетом. Включение в комплексное лечение пациентов с заболеванием периферических артерий Плетакса (цилостазол) в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 6 мес. приводит к значительному улучшению их физической работоспособности, способности ходить и качества жизни, связанного со здоровьем. Наши результаты могут внести свой вклад в совокупность доказательств, подтверждающих это. В то же время необходимы дальнейшие исследования для проверки и оценки их потенциальной роли в различных клинических ситуациях.

Выводы

Наличие у пациента ЗПА требует обязательного проведения адекватного патогенетического лечения этой категории больных. При невозможности по тем или иным причинам восстановления нарушенного кровотока в периферических артериях нижних конечностей данным пациентам необходимо проводить соответствующую консервативную терапию. Цилостазол имеет значительную доказательную базу при

лечении перемежающейся хромоты, включен в международные и национальные рекомендации и широко применяется во всем мире. У больных, коморбидных по облитерирующему атеросклерозу и сахарному диабету, добавление к терапии препарата Плетакс (цилостазол) является более эффективным, чем использование пентоксифиллина.



Поступила / Received 15.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2022

Принята в печать / Accepted 29.06.2022

Список литературы / References

- Sigvant B., Wiberg-Hedman K., Bergqvist D., Rolandsson O., Andersson B., Persson E., Wahlberg E. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007;45(6):1185–1191. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.004>.
- Wild S.H., Byrne C.D., Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care.* 2006;29(3):637–642. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1637>.
- Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Сапелькин С.В., Яснопольская Н.В. Консервативное лечение пациентов с перемежающейся хромотой. *ПМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;4(4):212–217. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-4-212-217>.
- Kuznetsov M.R., Reshetov I.V., Sapelkin S.V., Yasnopolskaya N.V. Conservative treatment of patients with intermittent lameness. *RMI. Medical Review.* 2021;4(4): 212–217. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-4-212-217>.
- Regensteiner J.G., Hiatt W.R., Coll J.R., Criqui M.H., Treat-Jacobson D., McDermott M.M., Hirsch A.T. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program. *Vasc Med.* 2008;13(1):15–24. <https://doi.org/10.1177/1358863X07084911>.
- Харазов А.Ф., Калыев А.О., Исаев А.А. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;7(7):58–61. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016758-61>.
- Kharazov A.F., Kalyev A.O., Isaev A.A. PAD prevalence in Russian Federation. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2016;7(7):58–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016758-61>.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus Ch., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
- Asal N.J., Wojciak R.A. Effect of cilostazol in treating diabetes-associated microvascular complications. *Endocrine.* 2017;56(2):240–244. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1279-4>.
- Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., Berne Ch., Cosentino F., Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–3087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz108>.
- Pickwell K., Siersma V., Kars M., Apelqvist J., Bakker K., Edmonds M. et al. Predictors of Lower-Extremity Amputation in Patients With an Infected Diabetic Foot Ulcer. *Diabetes Care.* 2015;38(5):852–857. <https://doi.org/10.2337/dc14-1598>.
- Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е. Патогенетическое лечение осложнений синдрома диабетической стопы. *Практическая медицина.* 2017;6(7):77–84. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/patogeneticheskoe-lechenie-oslozhenij-sindroma-diabeticheskoy-stopy/>.
- Krivoshchekov E.P., Elshin E.B., Romanov V.E. Pathogenetic treatment of complications of diabetic foot syndrome. *Practical Medicine.* 2017;6(7):77–84. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/patogeneticheskoe-lechenie-oslozhenij-sindroma-diabeticheskoy-stopy/>.
- Conte M.S., Pomposelli F.B., Clair D.G., Geraghty P.J., McKinsey J.F., Mills J.L. et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg.* 2015;61(3 Suppl):25–41S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009>.
- McDermott M.M. Functional impairment in peripheral artery disease and how to improve it in 2013. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(4):347. <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0347-5>.
- Каторкин С.Е. Значение эндотелиальной протекции при лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен С6 класса и сахарным диабетом 2-го типа. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2015;3(3):99–105. Режим доступа: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2015/3/12.htm>.
- Katorkin S.E. Significance of endothelial protection in treatment of patients with class c6 chronic venous disease and type 2 diabetes mellitus. *Angiology and Vascular Surgery.* 2015;3(3):99–105. (In Russ.) Available at: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2015/3/12.htm>.
- Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., Barshes N.R., Corriere M.A., Drachman D.E. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(12):e726–e779. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000471>.
- Bedenis R., Stewart M., Cleanthis M., Robless P., Mikhailidis D.P., Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD003748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub4>.
- Farkas K., Járai Z., Kolossváry E. Cilostazol is effective and safe option for the treatment of intermittent claudication. Results of the NOCLAUD study. *Orv Hetil.* 2017;158(4):123–128. Hungarian. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30660>.
- Farkas K., Kolossváry E., Járai Z. Simple assessment of quality of life and lower limb functional capacity during cilostazol treatment – results of the SHorT-ERm cilostazol eFFicacy and quality of life (SHERIFF) study. *Vasa.* 2020;49(3):235–242. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000845>.
- Dominguez A., Bahadorani J., Reeves R., Mahmud E., Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(4):429–444. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1019472>.
- Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е., Аляпышев Г.С., Роднянский Д.В. Пути сохранения конечности в послеоперационном периоде лечения осложнений синдрома диабетической стопы. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;4(3):33–41. Режим доступа: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2020/4/5.htm>.
- Krivoshchekov E.P., Elshin E.B., Romanov V.E., Alyapyshev G.S., Rodnyansky D.V. Ways of limb preservation in the postoperative period of treatment of complications of diabetic foot syndrome. *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;4(3):33–41. (In Russ.) Available at: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2020/4/5.htm>.
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):305–368. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.07.018>.
- Червяков Ю.В., Московский И.А. Результаты амбулаторного лечения пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия.* 2022;1(1):51–59. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/281>.
- Chervyakov Yu.V., Moskovsky I.A. The clinic surgeon as the main link in the treatment of patients with chronic ischemia of the lower extremities of atherosclerotic genesis. *Ambulotornaya Khirurgiya.* 2022;1(1):51–59. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/281>.
- Koh J.S., Kim I.S., Tantry U.S., Yoon S.-E., Park Y., Cho S.Y. et al. Pharmacodynamic efficacy and safety of adjunctive cilostazol loading to clopidogrel and aspirin loading: The results of the ACCEL-LOADING (Accelerated Platelet Inhibition by Cilostazol Loading) study. *Int J Cardiol.* 2014;174(1):129–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.081>.
- Abosheasha M.A., El-Gowily A.H. Superiority of cilostazol among antiplatelet FDA-approved drugs against COVID 19 M pro and spike protein: Drug repurposing approach. *Drug Dev Res.* 2021;82(2):217–229. <https://doi.org/10.1002/ddr.21743>.
- Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алекаев Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М.; 2019. 89 с. Режим доступа: https://www.angiologysurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.
- Bockeria L.A., Pokrovsky A.V., Akchurin R.S., Alekayan B.G., Apkhanova T.V., Arakelyan V.S. et al. *National recommendations for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities.* Moscow; 2019. 89 p. (In Russ.) Available at: https://www.angiologysurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Каторкин С.Е., Кривошеков Е.П.**

Написание текста – **Каторкин С.Е., Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю.**

Сбор и обработка материала – **Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю.**

Редактирование – **Каторкин С.Е., Кривошеков Е.П.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Каторкин С.Е.**

Contribution of authors:

Research concept and design – **Sergey E. Katorkin, Evgeny P. Krivoshchekov**

Text development – **Sergey E. Katorkin, Evgeny B. Elshin, Mikhail Yu. Kushnarchuk**

Collection and processing of material – **Evgeny P. Krivoshchekov, Evgeny B. Elshin, Mikhail Yu. Kushnarchuk**

Edited – **Sergey E. Katorkin, Evgeny P. Krivoshchekov**

Approval of the final version of the article – **Sergey E. Katorkin**

Информация об авторах:

Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; katorkinse@mail.ru

Кривошеков Евгений Петрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии Института последилового образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; walker02@mail.ru

Ельшин Евгений Борисович, заведующий приемным отделением стационара, врач-хирург отделения гнойной хирургии, Самарская городская клиническая больница №8; 443035, Россия, Самара, ул. Мирная, д. 169; ebels@mail.ru

Кушнарчук Михаил Юрьевич, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии кафедры и клиники госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; m.kushnarchuk@outlook.com

Information about the authors:

Sergey E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; katorkinse@mail.ru

Evgeny P. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; walker02@mail.ru

Evgeny B. Elshin, Head of the Reception Department of the Hospital, Surgeon of the Department of Purulent Surgery, Samara City Clinical Hospital No. 8; 169 Mirnaya St., Samara, 443035, Russia; ebels@mail.ru

Mikhail Yu. Kushnarchuk, Cardiovascular Surgeon, the Department of Vascular Surgery of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; m.kushnarchuk@outlook.com